Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Original Paper Open Access

The impact of obesity on the risk of postoperative pancreatic fistula in malignant surgical pathology

Florina-Delia Andriesi-Rusu, Corina Ursulescu-Lupaşcu, Ana Maria Trofin, Nuţu Vlad, Alin Vasilescu, Mihai Zabara, Lili Lozneanu, Costel Bradea, Vali Bejan, Cristian Lupaşcu
Grigore.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iasi, Romania

Abstract

Postoperative pancreatic fistulas are one of the most serious postoperative complications, with important implications for the prognosis, postoperative evolution and quality of life. Patients' comorbidities play an important role in the process of producing this postoperative complication. **Methods:** a retrospective study was performed that included 109 patients with pancreatic resections for malignant pathology. the incidence of pancreatic fistula in relation to the associated pathology was analyzed: obesity, diabetes, hypertension and non-hypertensive cardiac pathology.

Results: the incidence of pancreatic fistula on the entire study group was 11.01%. Obesity was the only factor with which a statistically significant association was obtained, the incidence of pancreatic fistula being 3.59 times higher in the group of obese patients**. Conclusions**: obesity is an important and independent predictive factor, which increases the risk of postoperative pancreatic fistula by increasing the difficulty of pancreatic dissection and anastomosis.

Keywords: fistulă pancreatică, obezitate, tumori maligne, rezecţii pancreatice, factori de risc

Introducere:

Fistulele pancreatice postoperatorii reprezintă una dintre cele mai grave complicaţii postoperatorii, cu importante implicaţii asupra prognosticului , evoluţiei postoperatorii şi calităţii vieţii [1] [2] [3] [4]. Incidenţa acestei complicaţii postoperatorii se menţine ridicată, în condiţiile în care mortalitatea postoperatorie a scăzut semnificativ în ultimii ani, ceea ce indică un proces complex multifactorial ce întervine în producerea acesteia. Fistulele panceatice postoperatorii reprezintă o condiţie favorizantă pentru apariţia altor complicaţii postoperatorii precum hemoragii, abcese intraabdominale, sepsis, insuficienţă multiplă de organ [5] [6] [7] [8].

Totodată, obezitatea, o patologie a cărei prevalenţă se află pe o pantă ascendentă, este un factor predispozant pentru complicaţiile postoperatorii şi în special pentru cele din sfera abdominală [9].

Material şi metodă:

Studiul realizat este unui retrospectiv , ce a inclus o serie de 109 rezecţii pancreatice consecutive dintr-o singură clinică universitară, pentru tumori maligne (adenocarcinoame ductale pancreatice şi

Corresponding author: Corina Ursulescu-Lupașcu corina.ursulescu@gmail.com
Received April 29, 2021; **Accepted** Mayl 29, 2021**, Published** June 29, 2021
Citation: Andriesi-Rusu Florina-Delia, Ursulescu-Lupaşcu Corina Trofin, Ana Maria, Vlad N Vasilescu A, Zabara M, , Lozneanu L,, Bradea C, Bejan V,, Lupaşcu Cr. Impactul obezității asupra riscului de fistulă pancreatică postoperatorie în patologia chirurgicală malignă Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2021; 17 (2): 112 - 118, [Article in Romanian]. DOI:10.7438/JSURG.2021.02.05
Copyright: © 2021 Florina-Delia Andriesi-Rusu. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

adenocarcinoame periampulare). Criteriile de excludere au fost impuse pentru tumorile neuroendocrine şi rezecţiile pancreatice pentru patologie benignă şi traumatisme. Intervenţiile chirurgicale au constat în duodenopancreatectomii cefalice, pancreatectomii distale şi biopsii pancreatice.

Diagnosticul de obezitate a fost considerat la pacienţii cu un indice de masă corporală mai mare de 30. Diagnosticul de fistulă pancreatică a fost stabilit atunci cand amilazele din drenajul zilnic au avut valori de 3 ori mai mari decât cele normale.

Analiza statistică a fost realizată cu software-ul SPSS. Variabilele de tip continuu au fost raportate ca medie cu deviaţiestandard, iar pentru comparaţiile între grupuri au fost aplicate testul t-student, ANOVA, Kruskal-Wallis sau Mann-Whitney U Test. Variabilele calitative au fost prezentate ca frecvenţe absolute (n) şi relative (%), iar comparaţiile între grupuri s-au făcut pe baza rezultatelor testelor neparametrice M-L, Yates sau PearsonChi-square. Puterea de predicţie univariată a factorilor de risc s-a evaluat cu ajutorul curbei ROC pe baza valorii ariei de sub curbă (AreaUnder the Curve: AUC). Nivelul de semnificaţie calculat în cadrul testelor utilizate (P-value) a fost considerat semnificativ pentru valori P<.05.

Rezultate:

Lotul de studiu a fost format din 109 pacienţi, în care au predominat pacienţii cu adenocarcinoame ductale pancreatice (n= 74), iar distribuţia în funcţie de gen a fost în proporţii aproximativ egale (54 femei vs 55 bărbaţi). Vârsta pacienţilor a variat între 37 şi 79 ani, cu o mediană de 61 ani, fără diferenţe semnificative a vârstei în funcţie de diagnosticul histologic (adenocarcinoame ductale pancreatice 60.5 ±10.52 ani vs. adenocarcinoame periampulare 59.49 ±9.04 ani).

Incidenţa obezităţii pe întreg lotul de studiu a fost de 16.51%, cu o frecvenţă mai mare în grupul pacienţilor cu adenocarcinoame peripampulare (Tabel 1). În ceea ce priveşte comorbidităţile asociate, nu s-au obţinut diferenţe semnificative statistic în cele două categorii de pacienţi.

Tabel 1 *Prezenţa patologiei asociate în funcţie de diagnosticul histologic*

Patologie asociată (Absentă/Prezentă)	Diagnostic		p-value
	Adenocarcinom ductal pancreatic (n=74)	Adenocarcinom periampular (n=35)	**(95% CI)**
aObezitate	64/10	27/8	0,224
	86,5%/13,5%	77,1%/22,9%	
Diabet zaharat	57/17	32/3	0,066
	76,7%/23,3%	91,4%/8,6%	
Hipertensiune arterială	52/19	20/9	0,702
	73,2%/26,8%	69%/31%	
Alte boli cardiace	55/16	21/8	0,625
	78,6%/21,4%	72,4%/27,6%	

Incidenţa fistulei pancreatice a fost de 11.01% şi a fost prezentă în proporţii echivalente la femei versus bărbaţi (11.01% respectiv 10.9%). Nu s-a identificat nici o asociere semnificativă între tipul intervenţiei chirurgicale şi prezenţa fistulei pancreatice (Tabel 2), iar analiza curbei ROC şi valoarea calculată a ariei de sub curba ROC (AUC=0.553, P=.552, 95%CI: AUC→0.387–0.717) a demonstrat că tipul intervenţiei chirurgicale nu prezintă putere predictivă asupra apariţiei acestei complicaţii postoperatorii (Figura 1).

Tabel 2 *Asocierea tipului de intervenţie chirurgicală cu prezenţa fistulei pancreatice postoperatorii*

Tip intervenţie	Fistula pancreatică postoperatorie: absentă	Fistula pancreatică postoperatorie: prezentă	Total	95% interval de încredere: Pearson Chi-pătratχ^2
Duodenopancreatectomie cefalică	78	11	89	χ2=1,243 r=0.06 P=.537
	87,6%	12,4%		
Pancreatectomii distale	8	0	8	
	100%	0%		
Biopsie pancreatică	11	1	12	*(*) Marcheazădisferenţelesemnificative P<.05*
	91,7%	8,3%		

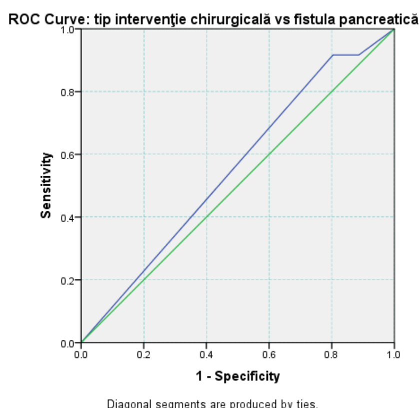


Fig 1 *Curba ROC pentru evaluarea predictibilităţii apariţiei fistulei pancreatice postoperator în funcţie de intervenţia chirurgicală*

În lotul nostru de studiu, s-a observat o incidenţă a fistulei pancreatice postoperatorii de 3.59 ori mai mare în grupul pacienţilor obezi (27.7% vs 7.7%) (Figura 2), iar analiza statistică a evidenţiat o semnificativă asociere între preexistenţa acestei comorbidităţi şi fistula pancreatică postoperatorie (p=0.013) (Tabel 3).

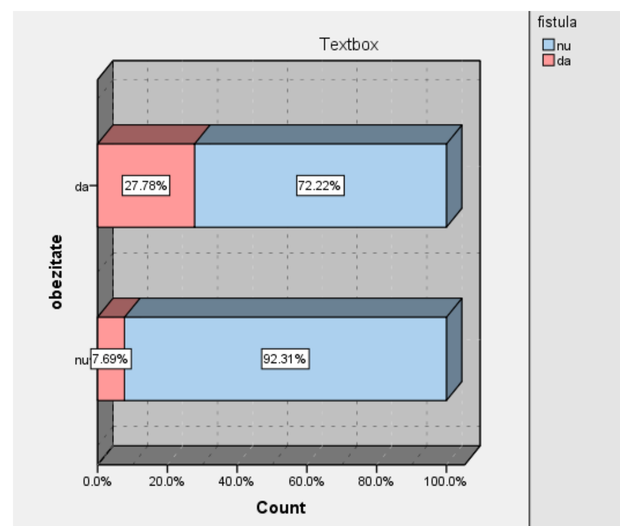


Fig. 2 *Frecvenţa cazurilor în funcţie de prezenţa fistulei pancreatice postoperatorii şi obezitate*

Tabel 3 *Asocierea prezenţei fistulei pancreatice postoperatorii cu obezitatea*

Obezitate	Fistula pancreatică postoperator				Total	95% interval de încredere M-L-Chi-pătratχ^2	
	absentă		**prezentă**				
Absentă	84	92.3%	7	7.7%	**91**	χ^2=6.188	P=.013*
prezentă	13	72.2%	3	27.7%	**18**	r=.230	

Valoarea calculată a ariei de sub curba ROC în funcţie de prezenţa obezităţii (AUC=0.636, P=.032, 95%CI: AUC→0.480–0.791) demonstrează o precizie moderată de predicţie a apariţiei fistulei pancreatice postoperatorii, cu o valoare p semnificativă de 0.032 (Figura 3). Rezultatele studiului nostru relevă faptul că obezitatea reprezintă un important şi independent factor de risc pentru apariţia fistulei pancreatice postoperatorii şi totodată poate fi utilizat ca marker predictiv pentru evoluţia postoperatorie.

Analiza prezenţei fistulei pancreatice postoperatorii în raport cu celelalte comorbidităţi (diabet zaharat, hiperteniune arterială şi patologie cardiacă non-hipertensivă în care au fost incluse bolile coronariere,tulburări de ritm, insuficienţe cardiace şi cardiopatii ischemice) nu a identificat nici o asociere semnificativă între aceste variabile şi nici nu au demonstrat putere predictivă (Figurile 4,5,6).

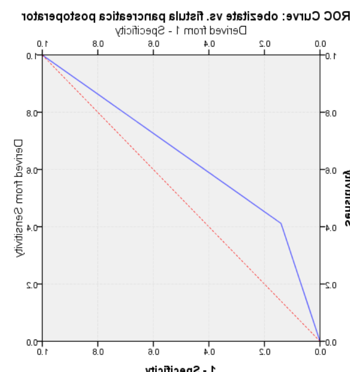


Fig. 3 *Curba ROC pentru evaluarea predictibilităţii apariţiei fistulei pancreatice postoperator în funcţie de prezenţa obezităţii*

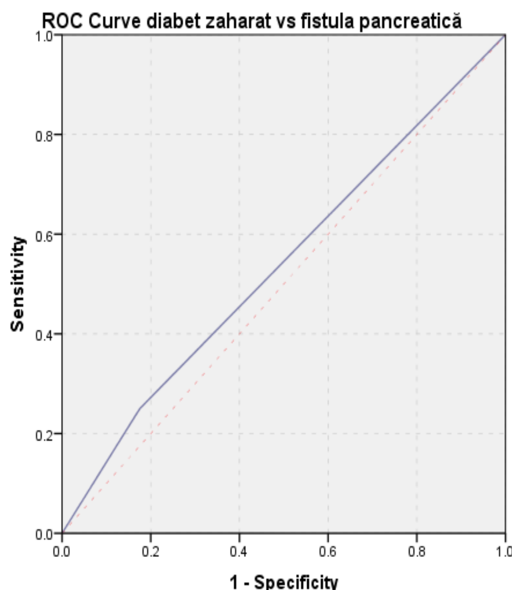


Fig. 4 *Curba ROC pentru evaluarea predictibilităţii apariţiei fistulei pancreatice postoperatorii în funcţie de coexistenţa diabetului zaharat*

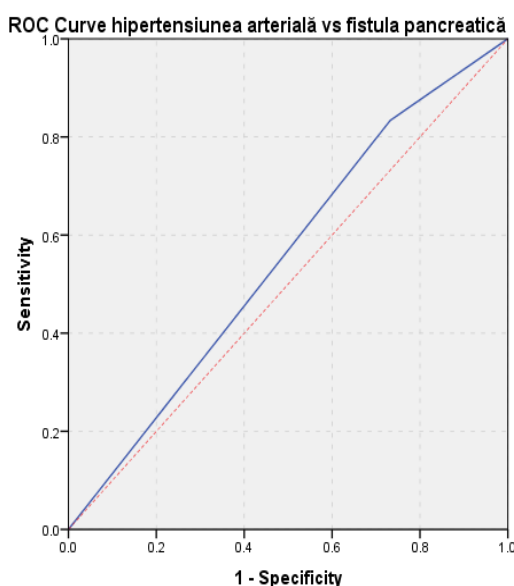


Fig. 5 *Curba ROC pentru evaluarea predictibilităţii apariţiei fistulei pancreatice postoperator în funcţie de coexistenţa hipertensiunii arteriale*

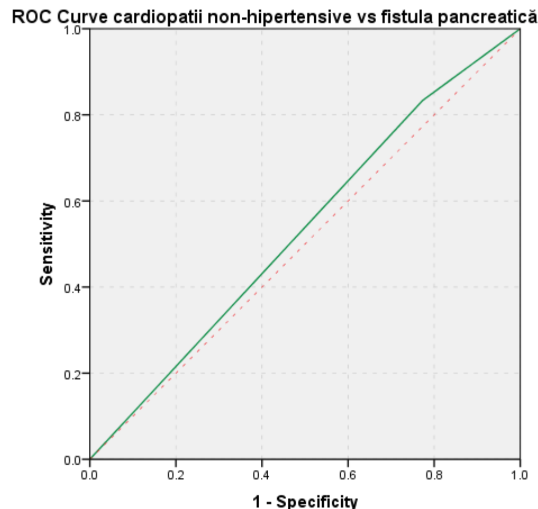


Fig. 6 *Curba ROC pentru evaluarea predictibilităţii apariţiei fistulei pancreatice postoperator în funcţie de patologia cardică non-hipertensivă*

Discuţii:

Fistula pancreatică postoperatorie este o complicaţie complexă şi cu implicaţii majore în prognosticul pacienţilor, întrucât aceasta se asociază cu o creştere a riscului de recidivă tumorală locală şi cu amânarea momentului iniţierii terapiei adjuvante [10] [11]. Pacienţii ce au dezvoltat postoperator această complicaţie, prezintă un risc de deces de două ori mai mare [3] [12] [13].

Prezenţa obezităţii predispune la complicaţii postoperatorii precum hemoragii, infecţii ale peretelui abdominal, fistule anastomotice, cu efecte directe asupra creşterii zilelor de spitalizare şi a costurilor intraspitaliceşti [1] [9] [14] [15] [16] [17] [18].

Indicele de masă corporală(IMC) este un important predictor pentru dezvoltarea fistulei pancreatice postoperatorii, riscul fiind de 1.6 ori mai mare pentru pacienţii cu un IMC >25 [19] [20] [1].

Datorită obezităţii viscerale şi a grăsimii periviscerale în exces, disecţia şi expunerea pancreasului devin mai dificile, creşte gradul de dificultate a suturii de la nivelul anastomozei pancreato-digestive şi riscul de lezare a capsulei pancreatice [1].

Studii clinice au relevat o asociere între obezitate şi infiltrarea grasă a pancreasului evidenţiată prin rezonanţă magnetică, infiltrare ce este

responsabilă de modificarea structurii pancreatice, acesta devenind mai friabil şi cu o rezistenţă scăzută la nivelul anastomozei [6] [20] [21].

Asocierea obezităţii cu steatoza pancreatică şi pierderile mari de sânge intraoperator reprezintă un important risc de apariţia al fistulelor pancreatice, în special a celor de tip C, care pot fi responsabile de până la 41% din totalul deceselor postoperatorii [22].

Ţesutul adipos în exces favorizează şi el producerea de adipocitokine pro-inflamatorii, care, înafara influenţei asupra sistemului imun, joacă un rol şi în încetinirea procesului de cicatrizare, responsabil de apariţia complicaţiilor postoperatorii, dar mai ales al fistulelor anastomotice [5].

Rezultatele obţinute în urma analizei statistice au fost în concordanţă cu datele publicate, în care s-a demonstrat faptul că obezitatea joacă un rol major în dezvoltarea complicaţiilor postoperatorii şi în special al fistulelor pancreatice, printr-o serie de mecanismte diferite.

Deşi studiile din literatura de specialitate au indicat o asociere între preexistenţă diabetului zaharat şi scăderea incidenţei fistulelor pancreatice postoperatorii, întrucît predomină ţesutul fibros pancreatic la pacienţii cu diabet zaharat, pe lotul nostru de studiu nu am obţinut o asociere semnificativă statistică şi nici nu a demonstrat putere predictivă [7] [23] [24].

Patologia cardiovasculară, şi în special cea coronariană, prin efectul de hipoperfuzie viscerală favorizează procesul de ischemie la nivelul anastomozei pancreato-digestive, fiind astfel un factor de risc esenţial [25]. Deşi un procent semnificativ de pacienţi au prezentat comorbidităţi cardiovasculare, acestea nu s-au asociat cu cresşterea riscului de fistulă pancreatică postoperatorie.

Concluzii

Dintre factorii preoperatori nemodificabili, obezitatea se distinge ca un important şi independent factor de risc pentru dezvoltarea fistulei pancreatice postoperatorii, fiind prezentă într-un procent semnificativ şi în rândul pacienţilor neoplazici.

scăderea incidenţei fistulei pancreatice rămâne un deziderat greu de atins în condiţiile în care în producerea sa intervin o multitudine de factori ce interactionează.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele şi informaţiile prezentate în articol.

Bibliografie

1. Hu BY, Wan T, Zhang WZ, Dong JH. Risk factor for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 539 successive cases of pancreaticoduodenectomy. *World Journal of Gastroenterology* 2016; 22(34):7797-7805
2. Alghamdi AA, Jawas AM,Hart RS. Use of octrotide for the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 2007;50(6):459-466
3. Allen PJ, Gonen M, Brennan MF, et al. Pasireotide for Postoperative Pancreatic Fistula. *N Engl J Med* 2014; 370: 2014-2022
4. Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, et al. Vascular complications of pancreatectomy. *JOP* 2007; 8(1suppl):102-113
5. Jang M, Park HW, Huh J, et al. Predictive value of sarcopenia and visceral obesity for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy analyzed on clinically acquired CT and MRI. *European Radiology* 2019;29:2417-2425
6. Jang M, Park HW, Huh J, et al. Predictive value of sarcopenia and visceral obesity for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy analyzed on clinically acquired CT and MRI. *European Radiology* 2019;29:2417-2425
7. Ke Z, Cui J, Hu N, et al. Risk factors for postoperative pancreatic fistula. Analysis of 170 consecutive cases of pancreaticoduodenectomy based on the updated ISGPS classification and grading system. *Medicine* 2018;97(35). doi: 10.1097/MD.0000000000012151
8. Kitahata Y, Kawai M, Yamaue H. Clinical trials to reduce pancreatic fistula after pancreatic surgery- review of randomizedcontrolled trials.*Transl Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(4). https://doi.org/10.21037/tgh.2016.03.19
9. Shamali A, Shelat V, Jaber B, et al. Impact of obesity on short and long term results following a pancreatico-duodenectomy.

International Journal of Surgery 2017;42:191-196
10. Kulemann B, Fritz M, Glatz T,et al. Complications after pancreaticoduodenectomy are associated with higher amount of intra- and postoperative fluid therapy: A single center retrospectie cohort study. *Annals of Medicine and Surgery* 2017;16: 23-29
11. Lambert A, Schwarz l, Borbath I, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11:1-43
12. Butturini G, Daskalaki D, Molinari E, et al. Pancreatic fistula: definition and current problems. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15(3):247-251
13. Vin Y, Sima CS, GetrajdmanGI, et al. Management and outcomes of postpancreatectomy fistula, leak and abscess: results of 908 patients resected at a single institution between 2000 and 2005. *J Am Coll Surg* 2008;207(4):490-498
14. Benoist S, Panis Y, Alves A,Valleur P. Impact of obesity on surgical outcomes after colorectal resection. *Am. J. Surg* 2000;4:275-281
15. Benns M, Woodall C, Scoggins C,et al. The impact of obesity on outcomes following pancreatectomy for malignancy. *Ann. Surg. Oncol* 2009;16(9):2565-2569
16. Ramsey MA, Martin RC. Body Mass Index and outcomes from pancreatic resection:a review and meta-analysis. *J. Gastrointest. Surg* 2011;15:1633-1642
17. Su Z, Koga R, Saiura A, et al. Factors influencing infectious complications after pancreaticoduodenectomy. *J. Hepato Biliary Pancreat. Sci* 2010;17(2):174-179
18. Tsai S, Choti MA, Assumpcao L, et al. Impact of obesity on perioperative outcomes and survival following pancreaticoduodenecomy for pancreatic cancer: a large single-institution study. *J. Gastrointest. Surg. Of. J. Soc. Surg. Aliment. Tract* 2010;14(7):1143-1150
19. El Nabeeb A, Salah T, Sultan A, et al. Pancreatic anastomitic leakage after pancreaticoduodenectomy. Risk factors, clinical predictors, and management (single center experience). *World J. Surg* 2013;37:1405-1418
20. Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy *Surgery* 2010;148:15-23
21. Kovanlikaya A, Mittelman SD, Ward A. Obesity and fat quantification in lean tissues using three-piont Dixon MR imaging. *Pediatr. Radiol* 2005; 35:601-607
22. Denbo JW, Orr SW, Zarzaur BL,Behrman SW. Toward defining grade C pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: incidence, risk factors, management and outcomes. *HBP* 2012;14:589-593
23. Addeo P, Delpero JR, Paye F, et al. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HBP* 2014;16:46-55
24. Xia X, Huang C, Cen G, et al. Preoperative diabetes as a protective factor for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis.*Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015;14:132-138